

# Preparation of a basic amino acid solution for use as feed additive or pharmaceutical, comprises electrodialysis of its acid salt, providing stable concentrated solution

**Patent number:** FR2822396

**Publication date:** 2002-09-27

**Inventor:** HASEGAWA KAZUHIRO; TANABE TOSHIYA; MARUTA YASUHIRO

**Applicant:** AJINOMOTO KK (JP)

**Classification:**

**- international:** **B01D61/44; C12P13/04; C12P13/08; C12P13/10; B01D61/42; C12P13/00; (IPC1-7): B01D61/44; B01D61/48; C12P13/04; C12P13/08**

**- european:** B01D61/44; C12P13/04; C12P13/08; C12P13/10

**Application number:** FR20020003527 20020321

**Priority number(s):** JP20010084456 20010323

**Also published as:**



US6800185 (B2)

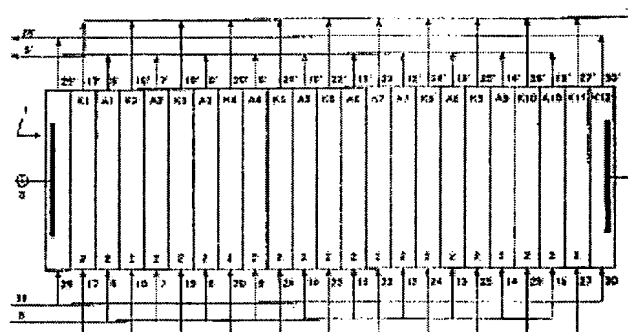
US2002153261 (A)

JP2002284749 (A)

**Report a data error he**

## Abstract of FR2822396

Preparation of a solution of a basic amino acid (I) comprises the electrodialysis of a solution of its acid salt. The preparation of a solution of a basic amino acid (I) comprises subjecting a solution of its acid salt to electrodialysis in a unit with a combination of cation- and anion-exchange membranes. The solution is treated, during electrodialysis, with an aqueous alkaline solution to convert the salt to free (I) and to remove the counter-anions (CA) from (I), so that remaining CA are at a level of 40 mole% or less, relative to (I). An Independent claim is also included for a similar process in which the electrodialysis unit contains only anion-exchange membranes and the alkaline solution is added to the (I) solution to provide pH 7-10 during the process, such that CA are removed.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 822 396**

②1 N° d'enregistrement national : **02 03527**

⑤1 Int Cl<sup>7</sup> : B 01 D 61/44, B 01 D 61/48, C 12 P 13/04, 13/08

①2

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

**A1**

②2 Date de dépôt : 21.03.02.

③0 Priorité : 23.03.01 JP 01084456.

④3 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 27.09.02 Bulletin 02/39.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été  
établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : AJINOMOTO CO INC — JP.

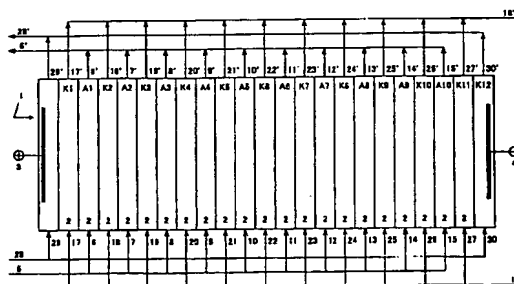
⑦2 Inventeur(s) : HASEGAWA KAZUHIRO, TANABE  
TOSHIYA et MARUTA YASUHIRO.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : CABINET BEAU DE LOMENIE.

⑤4 PROCÉDE DE PRODUCTION D'UNE SOLUTION D'ACIDE AMINE BASIQUE.

⑤7 L'invention concerne un procédé de production d'une solution d'acide aminé basique qui comprend l'exposition d'une solution d'un sel d'acide aminé basique à une électrodialyse au moyen d'un électrodialyseur (1) équipé de membranes échangeuses de cations (K1-K12) et de membranes échangeuses d'anions (A1-A10) en combinaison, une solution aqueuse alcaline étant ajoutée à la solution de sel d'acide aminé pendant l'électrodialyse, de sorte que non seulement il se produit un dessalement mais aussi les contre-anions de l'acide aminé basique sont retirés dans une mesure telle que lesdits contre-anions demeurent en une quantité de 40 mol% ou moins par rapport à l'acide aminé basique.



FR 2 822 396 - A1



La présente invention concerne un procédé de production d'une solution d'un acide aminé basique comme la L-lysine, dont on sait qu'il s'agit d'un additif important pour l'alimentation des animaux, ou la L-arginine ou la L-histidine qui sont utiles comme médicaments,  
5 par exemple sous forme d'une solution pour perfusion.

Dans un procédé conventionnel pour produire un acide aminé basique par fermentation, on a utilisé jusqu'à maintenant des ions sulfate ou des ions chlorure comme contre-anions afin de maintenir la neutralité électrique du milieu de culture. Dans la plupart des cas, ces anions sont  
10 fournis sous forme du sulfate de d'ammonium, de la manière décrite par exemple dans les demandes de brevet japonais mises à la disposition du public n° 30 985/1993 et 244969/1993.

Par ailleurs, un acide aminé basique comme la lysine est souvent commercialisé sous forme de chlorure (chlorhydrate) car il est  
15 difficile de cristalliser un tel acide aminé basique à l'état libre. Cependant, dans le procédé de production d'un acide aminé basique par fermentation, du fait que le chlorhydrate provoque une corrosion des fermenteurs, un sulfate est souvent utilisé pour la fermentation afin d'éviter une telle corrosion.

Dans ce cas, toutefois, comme le contre-anion d'un tel acide aminé basique produit par fermentation est différent de celui d'un acide aminé basique destiné à être commercialisé, les contre-anions tels que des ions sulfate sont retirés des sels d'acide aminé basique produits par fermentation, par exemple au moyen d'une résine échangeuse d'anions,  
20 et les contre-anions voulus (tels que des ions chlorure) sont ensuite ajoutés à l'acide libre, ce qui permet de produire le sel d'acide aminé basique voulu. Cependant, l'utilisation d'une résine échangeuse d'ions est néfaste pour l'environnement du fait des effluents ainsi produits.

Par ailleurs, comme l'utilisation d'une telle résine nécessite un excès d'acide et d'alcali, il se forme différents sous-produits en plus du sel d'acide aminé voulu.  
30

En outre, quand un acide aminé basique comme la lysine doit être commercialisé sous forme d'un additif pour aliment en solution, la solubilité de l'acide aminé dans la solution d'additif diminue du fait de la  
35 présence des contre-anions de sorte que ceux-ci doivent être retirés au

moyen d'une résine afin d'obtenir une solution d'acide aminé à haute concentration.

Dans le cas de la lysine, par exemple, il est possible de dissoudre le chlorhydrate de lysine dans l'eau à 10°C en une quantité d'au plus 43 g de lysine pour 100 g d'eau, et il est possible de dissoudre l'hémisulfate de lysine en une quantité d'au plus 68 g pour 100 g d'eau. Par ailleurs, dans le cas d'une solution contenant seulement de la lysine à l'état dissous (solution de lysine libre), une telle solution est alcaline, et la lysine peut être dissoute en une quantité aussi importante que 120 g pour 100 g d'eau. On peut se référer à ce sujet à la demande de brevet japonais mise à la disposition du public n° 256290/2000.

On comprendra d'après ce qui précède qu'il est essentiel ou indispensable de retirer les contre-anions d'une solution d'acide aminé basique pour préparer une solution d'acide aminé basique à haute concentration.

On connaît un procédé conventionnel pour purifier un bouillon de fermentation pour la production d'un acide aminé au moyen d'une membrane échangeuse d'ions, un procédé (tel que décrit dans la publication de brevet japonais n° 7666/1960) dans lequel l'entité acide aminé dans une solution aqueuse d'un sel d'acide aminé est amenée à traverser des membranes échangeuses d'ions au moyen d'un électrodialyseur équipé d'une pluralité de membranes échangeuses de cations et de membranes échangeuses d'anions, disposées de manière alternée, ce qui permet de produire l'acide aminé voulu. Cependant, les performances de ce procédé ne sont pas toujours élevées en termes de rendement électrique du fait de la faible mobilité des molécules organiques que sont les acides aminés.

Par ailleurs, dans le cas d'une solution qui contient une grande quantité de différents métabolites organiques résultant de la fermentation microbienne et qui ne peuvent pas traverser une membrane d'échange de cations et une membrane d'échange d'anions, la concentration de ces métabolites devient importante au niveau des surfaces des membranes échangeuses d'ions de sorte que ces métabolites organiques se déposent ou s'agglomèrent sur les surfaces des membranes échangeuses d'ions et les colmatent, ce qui rend impossible une opération continue.

La présente invention a pour but de fournir un procédé pour obtenir une solution d'acide aminé basique ayant une concentration élevée dans le domaine de concentration dans lequel des cristaux d'un sel d'acide aminé basique ne se déposent pas, par retrait efficace des contre-anions d'une solution du sel d'acide aminé basique par électrodialyse.

A la suite d'études approfondies pour atteindre le but évoqué ci-dessus, on a constaté que, pour retirer les contre-anions d'un acide aminé basique par électrodialyse, quand on ajoute une solution aqueuse alcaline à une solution du sel d'acide aminé basique (solution qui doit être soumise à l'électrodialyse) pendant l'électrodialyse, il est possible de retirer efficacement les contre-anions de l'acide aminé basique comme les ions sulfate dans une mesure telle qu'ils demeurent en une quantité de 40 mol % ou moins par rapport à l'acide aminé.

Ainsi, la présente invention concerne un procédé pour produire une solution d'acide aminé basique qui comprend l'exposition d'une solution d'un sel d'acide aminé basique à une électrodialyse au moyen d'un électrodialyseur équipé de membranes échangeuses de cations et de membranes échangeuses d'anions en combinaison, où une solution aqueuse alcaline est ajoutée à la solution du sel d'acide aminé basique pendant l'électrodialyse, ce qui provoque non seulement un dessalement mais aussi une élimination des contre-anions de l'acide aminé basique dans une mesure telle que lesdits contre-anions subsistent en une quantité de 40 mol % ou moins par rapport à l'acide aminé basique, et aussi un procédé pour produire une solution d'acide aminé basique qui comprend l'exposition d'une solution d'un sel d'acide aminé basique à une électrodialyse au moyen d'un électrodialyseur équipé de membranes échangeuses d'anions seulement, où une solution aqueuse alcaline est ajoutée à la solution du sel d'acide aminé basique pour ajuster le pH de la solution à 7-10 pendant l'électrodialyse, de sorte que les contre-anions sont retirés.

L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description détaillée qui suit et se réfère au dessin annexé dans lequel la figure unique montre un schéma illustrant un exemple d'électrodialyseur utilisé dans la mise en œuvre du procédé selon la présente invention.

Le procédé selon la présente invention est mis en œuvre au moyen d'un électrodialyseur équipé de membranes échangeuses de

cations de type acide sulfonique ou acide carboxylique et de membranes échangeuses d'anions de type ammonium quaternaire ou amine tertiaire en combinaison, ou d'un électrodialyseur équipé de membranes échangeuses d'anions de type ammonium quaternaire ou amine tertiaire.

5 L'homme du métier peut choisir judicieusement dans un cas donné, de manière à atteindre le but de la présente invention le nombre de membranes échangeuses d'ions disposées dans l'électrodialyseur, la capacité de l'électrodialyseur, le nombre de compartiments isolés pour la solution à dialyser et pour le solvant de dialyse dans l'électrodialyseur et  
10 la taille des compartiments isolés.

A titre d'exemple spécifique d'électrodialyseur destiné à être utilisé selon la présente invention, on peut mentionner un électrodialyseur dans lequel un compartiment anodique, un compartiment de solution de produit de départ (compartiment pour la solution à dialyser),  
15 un compartiment de solvant de récupération de sel (compartiment de solvant de dialyse) et un compartiment cathodique sont séparés par une ou des membranes échangeuses d'anions et une ou des membranes échangeuses de cations. Dans l'électrodialyseur, une solution de sulfate de sodium à 5 % est amenée à circuler entre les compartiments cathodique  
20 et anodique. Une solution de sel d'acide aminé basique telle qu'un bouillon de fermentation pour la production de lysine est amenée à circuler dans le compartiment de solution de produit de départ, et de l'eau pure est amenée à circuler initialement dans le compartiment adjacent de solvant de récupération de sel.

25 Bien entendu, il est possible d'utiliser une pluralité de compartiments de solution de produit de départ et de compartiments de solvant de récupération de sel. Plus spécifiquement, il est possible de réaliser l'électrodialyse au moyen de l'appareil montré sur la figure 1, par exemple. Sur la figure 1, dans l'électrodialyseur 1, des membranes  
30 échangeuses de cations K1, K2, K3, ..., K10 et des membranes échangeuses d'anions A1, A2, A3, ..., A10 sont disposées tour à tour et de manière alternée, et des membranes échangeuses de cations K11 et K12 sont disposées à la suite de la membrane échangeuse d'anions A10 afin de constituer une pluralité de compartiments isolés 2. Dans cet  
35 électrodialyseur, il est prévu une anode 3 (compartiment anodique) et une cathode 4 (compartiment cathodique) aux extrémités opposées.

Une solution de produit de départ à dialyser est fournie à l'électrodialyseur par la conduite 5 et les conduites de dérivation 6 à 15 pour circuler dans les compartiments de solution de produit de départ entre les membranes échangeuses d'anions et les membranes échangeuses de cations, après quoi elle est évacuée de l'électrodialyseur par les conduites de dérivation 6' à 15' et la conduite 5'. Par ailleurs, un solvant de dialyse comme l'eau pure pour recueillir les contre-anions dialysés est fourni à l'électrodialyseur par la conduite 16 et les conduites de dérivation 17 à 27 et est évacué de l'électrodialyseur par les conduites de dérivation 17' à 27' et la conduite 16'. En même temps, une solution d'un sel comme le sulfate de sodium qui convient pour les électrodes est introduite dans l'électrodialyseur par la conduite 28 et les conduites de dérivation 29 et 30 et est évacuée de l'électrodialyseur par les conduites de dérivation 29' et 30' et la conduite 28'. Pendant cette opération un courant continu est appliqué entre les électrodes.

Dans cette électrodialyse avec une combinaison de membranes échangeuses de cations et de membranes échangeuses d'anions, il se produit un dessalement en plus du retrait des contre-anions. Le retrait des contre-anions peut aussi être obtenu au moyen de membranes échangeuses d'anions seulement.

Quand seules des membranes échangeuses d'anions sont utilisées, il est possible d'utiliser par exemple un électrodialyseur obtenu en remplaçant toutes les membranes échangeuses de cations K1 à K10 de l'électrodialyseur de la figure 1 par des membranes échangeuses d'anions. Le solvant de dialyse peut être une solution aqueuse alcaline et la solution à dialyser est soumise à l'électrodialyse après addition d'une solution aqueuse alcaline à la solution pour ajuster son pH à 7-10 de manière à retirer les contre-anions.

Il est possible d'appliquer comme vitesse d'afflux de la solution à dialyser une vitesse linéaire à la surface des membranes d'au moins un 1 cm/s, de préférence de 4 à 6 cm/s. Il est possible de choisir les paramètres d'électrodialyse comme la densité de courant, la tension, la durée de l'électrodialyse, en fonction des caractéristiques de la solution de sel d'acide aminé basique qui doit être soumise à l'électrodialyse, des sels coexistants, du type et du nombre des membranes échangeuses de cations et des membranes échangeuses d'anions utilisées, et de la taille

de l'électrodialyseur. En général, il est possible d'obtenir de bons résultats à une densité de courant d'environ 1 à 5 A/dm<sup>2</sup>. Par ailleurs, la température peut aller de la température ambiante à 70°C.

Quand l'électrodialyse est réalisée par utilisation simultanée de membranes échangeuses de cations et de membranes échangeuses d'anions, les contre-anions sont dialysés au travers des membranes échangeuses d'anions et sont retirées par les compartiments de solution de produit de départ, tandis que les cations étrangers sont dialysés au travers des membranes échangeuses de cations et sont retirés par les compartiments de récupération de sel. Dans ce cas, pour retirer les contre-anions d'un acide aminé basique tout en maintenant l'acide aminé basique dans la solution de produit de départ, la quantité de cations à retirer par les compartiments de récupération de sel est relativement insuffisante. De ce fait, une solution aqueuse alcaline comme l'ammoniaque ou analogue, qui contient des cations qui traversent aisément les membranes échangeuses de cations, est ajoutée à la solution de produit de départ de sorte qu'il est possible de retirer les contre-anions de l'acide aminé basique dans le solvant de récupération de sel sans pertes d'acide aminé dans le solvant de récupération de sel.

Les membranes échangeuses d'anions et les membranes échangeuses de cations qui doivent être utilisées dans le procédé selon l'invention peuvent être par exemple des membranes "CEMILEON AMV" et "CELEMION CMV" (produits de Asahi Glass Company), et "ACIPLEX A-211" et "ACIPLEX A-201", et "ACIPLEX K-101" (produits de Asahi Kasei Corporation).

Pour l'électrodialyse, il est possible d'utiliser des membranes échangeuses d'ions ordinaires. Toutefois, de préférence, la masse moléculaire de coupure d'une membrane échangeuse de cations est inférieure à la masse moléculaire de l'acide aminé basique, pour empêcher les pertes d'acide aminé basique, et, par exemple, on utilise de préférence une membrane échangeuse de cations ayant une masse moléculaire de coupure d'environ 100. Quand la masse moléculaire de coupure d'une membrane échangeuse d'anions est trop basse, le rendement de retrait des contre-anions est réduit. De ce fait, on utilise de préférence une membrane ayant une masse moléculaire de coupure légèrement supérieure à la masse moléculaire des principaux anions qui doivent être



retirés. Par exemple quand des ions sulfate doivent être retirés, il est possible de les retirer efficacement au moyen d'une membrane ayant une masse moléculaire de coupure d'au moins 300.

La solution aqueuse alcaline destinée à être utilisée dans le  
5 procédé selon la présente invention n'est pas limitée particulièrement, et ce peut être de l'ammoniaque ou une solution aqueuse d'un hydroxyde de métal alcalin, comme le sodium ou le potassium. Cependant, quand il s'agit de concentrer une solution dessalée résultant de l'électrodialyse, on préfère utiliser de l'ammoniaque car on peut la retirer dans le produit  
10 évacué. Toutefois, quand on réalise la concentration par osmose inverse ou analogue, il est possible d'utiliser une autre solution.

La concentration de la solution aqueuse alcaline n'est pas limitée particulièrement, mais quand la solution devient diluée, les contraintes de concentration dans l'étape subséquente augmentent. Pour  
15 éviter ceci, la concentration de l'ammoniaque devrait être de 25 à 29 %, et la concentration d'une solution aqueuse alcaline contenant des cations d'un métal alcalin comme le sodium, par exemple, devrait être de 25 à 48 %.

La quantité d'alcali à ajouter est une quantité équimolaire par  
20 rapport aux anions à retirer ou une quantité correspondant aux charges électriques de l'acide aminé basique. Un excès d'alcali n'est pas nécessaire.

Comme solution d'acide aminé destinée à l'électrodialyse selon la présente invention, il est possible d'utiliser une solution d'acide aminé  
25 basique contenant un sel d'acide aminé basique comme le chlorhydrate de lysine du commerce, par exemple. Il est aussi possible d'utiliser une solution d'acide aminé obtenue par un procédé de synthèse, un procédé de fermentation ou un procédé de protéolyse, ainsi qu'une liqueur mère de cristallisation résultant de la cristallisation de cristaux de chlorhydrate  
30 de lysine, par exemple.

De plus, la solution de sel d'acide aminé basique peut contenir par exemple des cations, des protéines ou des acides organiques provenant d'un bouillon de fermentation ou d'une solution de synthèse, en des quantités qui ne sont pas préjudiciables au rendement de  
35 l'électrodialyse.

Pour l'électrodialyse, la solution aqueuse alcaline peut être ajoutée à la solution de sel d'acide aminé basique à l'avance ou progressivement au cours de l'électrodialyse.

La solution d'acide aminé basique produite par le procédé de  
5 production selon la présente invention, qui contient une quantité réduite de contre-ions, peut être concentrée jusqu'à une concentration élevée car l'acide aminé qu'elle contient ne cristallise pas aisément lors de la concentration. Bien que cette solution d'acide aminé à haute concentration puisse être utilisée en l'état, elle peut aussi être hautement purifiée par  
10 addition de contre-anions voulus comme des ions chlorure, à l'acide libre, de sorte qu'il se forme des cristaux d'un sel d'acide aminé basique.

Par ailleurs, le procédé selon la présente invention permet de convertir une solution d'acide aminé basique contenant différents contre-anions en un sel d'acide aminé comportant des contre-anions d'un type  
15 voulu.

Le solvant de récupération de sel obtenu au cours du procédé contient des sels provenant principalement des contre-anions. De ce fait, ces sels peuvent être récupérés et recyclés comme produits de départ pour la fermentation, par exemple.

20 La présente invention sera mieux comprise à la lecture des exemples non limitatifs suivants.

Exemple 1 : Utilisation simultanée de membranes échangeuses de cations et de membranes échangeuses d'anions pour l'électrodialyse  
25 d'un bouillon de fermentation

On a réalisé une électrodialyse en utilisant 1,040 g d'une solution de lysine obtenue en retirant les cellules microbiennes au moyen d'une membrane d'ultrafiltration d'un bouillon de fermentation pour la production de lysine obtenu par culture d'un micro-organisme capable de  
30 produire de la lysine par fermentation. La concentration de la lysine dans la solution destinée à l'électrodialyse était 9,7 %, et à la concentration des ions sulfate à titre de contre-anions était 4,0 %. La solution contenait en outre 0,3 % d'acides organiques et 0,25 % d'ions de métaux alcalins comme des ions potassium et des ions sodium. On a soumis cette solution  
35 à une électrodialyse au moyen d'un électrodialyseur "Micro Acilyzer G3" de la société Asahi Kasei Corporation. Les membranes échangeuses d'ions

utilisées étaient des membranes de type "AC-120-400" comprenant des membranes échangeuses de cations et des membranes échangeuses d'anions en combinaison. La masse moléculaire de coupure des membranes échangeuses de cations était 100 et la masse moléculaire de coupure des membranes échangeuses d'anions était 300, et les membranes échangeuses de cations ainsi que les membranes échangeuses d'anions avaient une superficie de 400 cm<sup>2</sup>.

On a commencé l'électrodialyse en utilisant 300 g d'eau pure comme solvant de dialyse et de récupération de sel. 8 min après le début de l'électrodialyse, on a commencé à ajouter de l'ammoniaque à 28 % à la solution à un débit de 0,8 g/min, puis on a continué l'électrodialyse jusqu'à ce que l'on n'observe plus de réduction de la conductivité. Le courant électrique moyen et la tension moyenne au cours de l'électrodialyse étaient respectivement de 1,4 A/dm<sup>2</sup> et de 13,8 V. L'électrodialyse a duré 120 min et le pH final de la solution dialysée était 9,6.

Quand on a analysé la solution d'acide aminé après l'électrodialyse, on a constaté une récupération de la lysine de 94 %. A ce stade, 75 % des ions sulfate qui constituaient les contre-anions avaient été retirés et leur proportion était réduite à 33 mol % par rapport à la lysine. Le taux de retrait des ions de métaux alcalins comme les ions potassium et les ions sodium était 90 %, et le taux de retrait des ions ammonium incluant la partie ajoutée était 80 %. Le taux de retrait des acides organiques était 45 %, et la quantité de lysine dans les solides contenus dans la solution était passée de 65 % à 85 % au cours de l'électrodialyse (augmentation de pureté). On a concentré cette solution en retirant l'ammoniaque, de sorte que l'on a pu préparer une solution de lysine à haute concentration de 51 %, à la température ambiante sans observer l'apparition de cristaux de lysine.

Exemple 2 : Utilisation simultanée de membranes échangeuses de cations et de membranes échangeuses d'anions pour l'électrodialyse d'un bouillon de fermentation

On a réalisé une électrodialyse en utilisant 998 g d'une solution de lysine obtenue en retirant les cellules microbiennes au moyen d'une membrane d'ultrafiltration d'un bouillon de production de lysine par fermentation obtenu en cultivant un micro-organisme capable de produire

de la lysine. La concentration de la lysine dans la solution destinée à l'électrodialyse était 12 %, la concentration des ions sulfate à titre de contre-anions était 1,3 % et la concentration des ions chlorure était 2,4 %. En plus de ces ions, la solution contenait aussi 0,3 % d'ions de métaux alcalins comme des ions potassium et des ions sodium. On a soumis cette solution à une électrodialyse au moyen d'un électrodialyseur "Micro Acilyzer G3" de la société Asahi Kasei Corporation. Les membranes échangeuses d'ions utilisées dans l'électrodialyse étaient des membranes de type "AC-120-400" comprenant des membranes échangeuses de cations et des membranes échangeuses d'anions en combinaison. La masse moléculaire de coupure des membranes échangeuses de cations était 100 et la masse moléculaire de coupure des membranes échangeuses d'anions était 300, et les membranes échangeuses de cations et les membranes échangeuses d'anions avaient une superficie de 400 cm<sup>2</sup>.

On a commencé l'électrodialyse en utilisant 300 g d'eau pure comme solvant de dialyse et de récupération de sel. 5 min après le début de l'électrodialyse, on a commencé à ajouter de l'ammoniaque à 28 % à la solution à dialyser à un débit de 0,72 g/min, après quoi on a continué l'électrodialyse jusqu'à ce que l'on n'observe plus de réduction de la conductivité. L'électrodialyse a duré 100 min, et le pH final de la solution dialysée était 9,3.

Quand on a analysé la solution d'acide aminé après l'électrodialyse, on a constaté que l'on avait récupéré 94 % de la lysine. A ce stade, on avait retiré 97 % des ions chlorure, 80 % des ions sulfate, et les contre-anions restants avaient été réduits à 29 mol % par rapport à la lysine. Le taux de retrait des ions de métaux alcalins comme les ions potassium et les ions sodium était 90 %, et la quantité de lysine dans les solides contenus dans la solution était passée de 65 % à 82 % au cours de l'électrodialyse (augmentation de pureté). On a concentré cette solution en retirant l'ammoniaque de sorte que l'on a pu préparer une solution de lysine à haute concentration de 49 % à la température ambiante sans observer l'apparition de cristaux de lysine.

Exemple 3 : Utilisation simultanée de membranes échangeuses de cations et de membranes échangeuses d'anions (liqueur mère de cristallisation)

On a réalisé une électrodialyse en utilisant une solution obtenue en ajoutant 300 g d'eau pure à 470 g d'une liqueur mère de cristallisation résultant du retrait des cristaux de chlorhydrate de lysine d'une solution de lysine obtenue en retirant les cellules microbiennes au moyen d'une membrane d'ultrafiltration d'un bouillon de production de lysine par fermentation obtenu en cultivant un micro-organisme capable de produire de la lysine. La concentration de la lysine dans la solution destinée à l'électrodialyse était 10,9 %, la concentration des ions chlorure était 4,25 %, la concentration des ions sulfate était 5,7 %, la concentration des ions sodium était 0,6 %, la concentration des ions potassium était 0,55 %, la concentration des ions ammonium était 1,9 % et la concentration des acides organiques était 1,3 %. La proportion de lysine dans les solides contenus dans cette solution était 34 %. On a soumis cette solution à une électrodialyse en utilisant un électrodialyseur "Micro Acilyzer G3" de la société Asahi Kasei Corporation. Les membranes échangeuses d'ions utilisées étaient de type "AC-120-400", la masse moléculaire de coupure des membranes échangeuses de cations était 100 et la masse moléculaire de coupure des membranes échangeuses d'anions était 300, et les membranes échangeuses de cations et les membranes échangeuses d'anions avaient une superficie de 400 cm<sup>2</sup>.

On a commencé l'électrodialyse en utilisant 300 g d'eau pure comme solvant de dialyse et de récupération de sel. 70 min après le commencement de l'électrodialyse, la tension a commencé à augmenter après avoir diminué, on a commencé à ajouter de l'ammoniaque à 28 % à la solution à dialyser à un débit de 0,64 g/min, et on a continué l'électrodialyse jusqu'à ce que l'on n'observe plus de réduction de la conductivité après la diminution du courant électrique. L'électrodialyse a duré 150 min et le pH final de la solution dialysée était 9,4. Le courant électrique moyen et la tension moyenne pendant l'électrodialyse étaient 12 A/dm<sup>2</sup> et 12,2 V, respectivement.

Quand on a analysé la solution d'acide aminé après l'électrodialyse, on a constaté que l'on avait récupéré 94,5 % de la lysine. A ce stade, 96 % des ions chlorure avaient été retirés, 90 % des ions

sulfate avaient été retirés, et la proportion des contre-anions restants était réduite à 21 mol % par rapport à la lysine. Le taux de retrait des ions de métaux alcalins comme les ions potassium et les ions sodium était 96 %, et le taux de retrait des ions ammonium, y compris la partie ajoutée, était 85 %. Le taux de retrait des acides organiques était 57 % en moyenne, et la quantité de lysine dans les solides contenus dans la solution avait augmenté de 34 % à 53 % au cours de l'électrodialyse (augmentation de pureté). On a concentré cette solution en retirant l'ammoniaque de sorte que l'on a pu préparer une solution de lysine à haute concentration de 32 % sans que l'on observe l'apparition de cristaux de lysine, bien que sa viscosité ait augmenté à 2,4 Pa.s (10°C), ladite concentration de 32 % était environ trois fois supérieure à la concentration de lysine (10,9 %) de la liqueur mère de cristallisation avant l'électrodialyse.

15

Exemple 4 : Utilisation simultanée de membranes échangeuses de cations et de membranes échangeuses d'anions (liqueur mère de cristallisation)

On a réalisé une électrodialyse en utilisant une solution obtenue en ajoutant 300 g d'eau pure à 467 g d'une liqueur mère de cristallisation résultant du retrait des cristaux de chlorhydrate de lysine d'une solution de lysine obtenue en retirant les cellules microbiennes au moyen d'une membrane d'ultrafiltration d'un bouillon de production de lysine par fermentation obtenu en cultivant un micro-organisme capable de produire de la lysine. La concentration de la lysine dans la solution destinée à l'électrodialyse était 10,8 %, la concentration des ions chlorure était 4,05 %, la concentration des ions sulfate était 5,3 %, la concentration des ions sodium était 0,5 %, la concentration des ions potassium était 0,5 %, la concentration des ions ammonium était 1,8 % et la concentration des acides organiques était 1,3 %. La proportion de lysine dans les solides contenus dans cette solution était 34 %. On a soumis cette solution à une électrodialyse en utilisant un électrodialyseur "Micro Acilyzer G3" de la société Asahi Kasei Corporation. Les membranes échangeuses d'ions utilisées dans l'électrodialyse étaient des membranes de type "AC-130-400", la masse moléculaire de coupure des membranes échangeuses de cations était 100, la masse moléculaire de coupure des membranes

échangeuses d'anions était 300 et les membranes échangeuses de cations et les membranes échangeuses d'anions avaient une superficie de 400 cm<sup>2</sup>.

On a commencé l'électrodialyse en utilisant 300 g d'eau pure  
5 comme solvant de dialyse et de récupération de sel. 80 min après le début de l'électrodialyse, moment auquel la tension a commencé à augmenter après avoir baissé, on a commencé à ajouter de l'ammoniaque à 28 % à la solution à dialyser, à un débit de 0,61 g/min, et on a continué l'électrodialyse jusqu'à ce que l'on n'observe plus de réduction de la  
10 conductivité après la diminution du courant électrique. L'électrodialyse a duré 180 min, et le pH final de la solution dialysée était 9,6. Le courant électrique moyen et la tension moyenne au cours de l'électrodialyse étaient 1,9 A/dm<sup>2</sup> et 11,2 V, respectivement.

Quand on a analysé la solution d'acide aminé après  
15 l'électrodialyse, on a constaté que 90 % de la lysine avaient été récupérés. A ce stade, 95 % des ions chlorure avaient été retirés, 80 % des ions sulfate avaient été retirés, et la proportion des contre-anions restants était réduite à 39 mol % par rapport à la lysine. Le taux de retrait des ions de métaux alcalins comme les ions potassium et les ions sodium était 96 % et  
20 le taux de retrait des ions ammonium, y compris la partie ajoutée, était 85 %. Le taux de retrait des acides organiques était 67 % en moyenne, et la quantité de lysine dans les solides contenus dans la solution avait augmenté de 34 % à 50 % au cours de l'électrodialyse (augmentation de pureté). On a concentré cette solution en retirant  
25 l'ammoniaque de sorte que l'on a pu préparer une solution de lysine à haute concentration de 31 % sans observer de dépôt de cristaux de lysine, ladite concentration de 31 % étant environ trois fois supérieure à la concentration en lysine (10,8 %) de la liqueur mère de cristallisation avant l'électrodialyse.

30

Exemple 5 : Utilisation simultanée de membranes échangeuses de cations et de membranes échangeuses d'anions (liqueur mère de cristallisation)

On a réalisé une électrodialyse en utilisant une solution obtenue  
35 en ajoutant 300 g d'eau pure à 470 g d'une liqueur mère de cristallisation résultant du retrait des cristaux de chlorhydrate de lysine d'une solution de

lysine obtenue en retirant les cellules microbiennes au moyen d'une membrane d'ultrafiltration d'un bouillon de production de lysine par fermentation obtenu en cultivant un micro-organisme capable de produire de la lysine. La concentration de la lysine dans la solution destinée à l'électrodialyse était 9,9 %, la concentration des ions chlorure était 4,1 %, la concentration des ions sulfate était 5,7 %, la concentration des ions sodium était 0,6 %, la concentration des ions potassium était 0,56 %, la concentration des ions ammonium était 1,8 % et la concentration des acides organiques était 1,3 %. La proportion de lysine dans les solides contenus dans cette solution était 34 %. On a soumis cette solution à une électrodialyse en utilisant un électrodialyseur "Micro Acilyzer G3" de la société Asahi Kasei Corporation. Les membranes d'échange d'ions utilisées dans l'électrodialyse étaient de type "AC-120-400", la masse moléculaire de coupure des membranes échangeuses de cations était 100 et la masse moléculaire de coupure des membranes échangeuses d'anions était 300, et les membranes échangeuses de cations et les membranes échangeuses d'anions avaient une superficie de 400 cm<sup>2</sup>.

On a commencé l'électrodialyse en utilisant 300 g d'eau pure comme solvant de dialyse et de récupération de sel. 84 min après le début de l'électrodialyse, moment où la tension commençait à augmenter après avoir diminué, on a ajouté de l'ammoniaque à 28 % en une quantité de 99,6 g jusqu'à ce que le pH de la solution à dialyser atteigne le point isoélectrique de la lysine, et on a continué l'électrodialyse jusqu'à ce que l'on n'observe plus de réduction de la conductivité après la diminution du courant électrique. L'électrodialyse a duré 208 min.

Quand on a analysé la solution d'acide aminé après l'électrodialyse, on a constaté que 75 % de la lysine avaient été récupérés. A ce stade, 98 % des ions chlorure avaient été retirés, 94 % des ions sulfate avaient été retirés, et la proportion des contre-anions restants était réduite à 19 mol % par rapport à la lysine. Le taux de retrait des ions de métaux alcalins comme les ions potassium et les ions sodium était 95 % et le taux de retrait des ions ammonium, y compris la partie ajoutée, était 93 %. Le taux de retrait des acides organiques était 67 % en moyenne, et la quantité de lysine dans les solides contenus dans la solution avait augmenté de 34 % à 50 % au cours de l'électrodialyse (augmentation de pureté). On a concentré cette solution en retirant l'ammoniaque,



de sorte que l'on a pu préparer une solution de lysine à haute concentration de 30 % sans observer de dépôt de cristaux de lysine, ladite concentration de 30 % étant environ trois fois supérieure à la concentration en lysine (9,9 %) de la liqueur mère de cristallisation avant l'électrodialyse.

Exemple 6 : Utilisation de membranes échangeuses d'anions seulement

On a réalisé une électrodialyse en utilisant 8 560 g d'une solution de lysine obtenue en retirant les cellules microbiennes au moyen d'une membrane d'ultrafiltration d'un bouillon de production de lysine par fermentation obtenu en cultivant un micro-organisme capable de produire de la lysine. La concentration de la lysine dans la solution destinée à l'électrodialyse était 10,0 %, la concentration des ions sulfate à titre de contre-anions était 3,8 %, la concentration des acides organiques était 0,3 % et la concentration des ions de métaux alcalins comme les ions potassium et les ions sodium était 0,25 %. Comme électrodialyseur, on a utilisé un électrodialyseur expérimental du commerce "CELEMION ELECTRODIALYSER DU-06" de la société Asahi Kasei Corporation. On a installé dans l'électrodialyseur vingt feuilles de membrane échangeuse d'anions du commerce "CELEMION AMV" de la société Asahi Glass Corporation, ayant une superficie effective de 209 cm<sup>2</sup>/feuille, en ménageant entre les feuilles un intervalle de 2 mm. On a fait passer une solution alcaline dans le compartiment anodique, on a fait passer une solution de lysine, qui constituait la solution à dialyser, dans un compartiment adjacent au compartiment anodique, et on a fait passer une solution aqueuse alcaline à titre de solvant de dialyse dans un compartiment adjacent au compartiment dans lequel on a fait passer la solution de lysine, etc., de sorte que l'on a fait passer de manière alternée, dans des compartiments voisins et à co-courant, la solution de lysine à dialyser et la solution aqueuse alcaline à titre de solvant de dialyse. On a fait circuler dans le dernier compartiment cathodique une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium en l'isolant des autres solutions aqueuses alcalines.

On a continué l'électrodialyse en appliquant un courant de 1 A/dm<sup>2</sup> à l'électrodialyseur tout en faisant circuler à un débit de 35 L/h en moyenne une solution obtenue en ajustant le pH de la solution de

lysine à 8,5 avec de l'ammoniaque. Ainsi, le retrait total des anions a nécessité 4 h 30 min.

Quand on a analysé la solution d'acide aminé après l'électrodialyse, on a constaté que 96 % de la lysine avaient été récupérés. A ce stade, 72 % des ions sulfate qui constituaient les contre-anions avaient été retirés, et leur proportion était réduite à 33 mol % par rapport à la lysine. La quantité de lysine dans les solides contenus dans la solution avait augmenté de 65 % à 83 % au cours de l'électrodialyse (augmentation de pureté). On a concentré cette solution en retirant l'ammoniaque, de sorte que l'on a pu préparer une solution de lysine à haute concentration de 48 % à la température ambiante sans observer de dépôt de cristaux de lysine.

Exemple comparatif 1 : Electrodialyse sans addition de solution aqueuse alcaline

On a réalisé une électrodialyse en utilisant une solution obtenue en ajoutant 300 g d'eau pure à 474 g d'une liqueur mère de cristallisation résultant du retrait des cristaux de chlorhydrate de lysine d'une solution de lysine obtenue en retirant les cellules microbiennes au moyen d'une membrane d'ultrafiltration d'un bouillon de production de lysine par fermentation obtenu en cultivant un micro-organisme capable de produire de la lysine. La concentration de la lysine dans la solution destinée à l'électrodialyse était 10,8 %, la concentration des ions chlorure était 3,9 %, la concentration des ions sulfate était 4,9 %, la concentration des ions sodium était 0,41 %, la concentration des ions potassium était 0,39 %, la concentration des ions ammonium était 1,8 % et la concentration des acides organiques était 1,0 %. La proportion de lysine dans les solides contenus dans cette solution était 34 %. On a soumis cette solution à une électrodialyse en utilisant un électrodialyseur "Micro Acilyzer G3" de la société Asahi Kasei Corporation. On a utilisé dans l'électrodialyse des membranes échangeuses d'ions de type "AC-120-400", la masse moléculaire de coupure des membranes échangeuses de cations était 100 et la masse moléculaire de coupure des membranes échangeuses d'anions était 300, et les membranes échangeuses de cations et les membranes échangeuses d'anions avaient une superficie de 400 cm<sup>2</sup>.

On a commencé l'électrodialyse en utilisant 300 g d'eau pure comme solvant de dialyse et de récupération de sel. Après le début de l'électrodialyse la tension a diminué puis augmenté de nouveau, et le courant électrique a commencé à diminuer. On a continué l'électrodialyse jusqu'à ce que l'on n'observe plus de réduction de la conductivité après une diminutions suffisante du courant électrique. L'électrodialyse a duré 150 min et le pH de la solution dialysée était 5,9.

Quand on a analysé la solution d'acide aminé après l'électrodialyse, on a constaté que 92 % de la lysine avaient été récupérés, et que 92 % des ions chlorure avaient été retirés. Toutefois, seulement 50 % des ions avaient été retirés, et la proportion des contre-anions restants était 130 mol % par rapport à la lysine.

On comprendra d'après ce qui précède que, bien qu'une simple électrodialyse puisse permettre de retirer les sels en excès, elle ne parvient pas à retirer les contre-anions de la lysine. De plus, la quantité de lysine contenue dans les solides de la solution a augmenté de 34 % à 45 % au plus, et l'augmentation de la pureté était faible par rapport à l'exemple 3.

Comme décrit ci-dessus, grâce au procédé selon la présente invention, il est possible de retirer les contre-anions ainsi que les sels en excès d'une solution du sel d'un acide aminé basique comme la lysine, en ajoutant une solution aqueuse alcaline comme l'ammoniaque à la solution qui est soumise à l'électrodialyse. Il est possible ainsi de produire une solution d'acide aminé à haute concentration et de réduire les coûts de transport et de stockage d'un acide aminé basique. De plus, quand il s'agit de mettre en œuvre un procédé de granulation par pulvérisation, il est possible d'utiliser une solution d'acide aminé basique à haute concentration. Par ailleurs, comme les contre-anions peuvent être retirés d'un bouillon de fermentation contenant un sel d'acide aminé basique selon la présente invention, il est possible de produire des cristaux d'un sel d'acide aminé contenant les contre-anions voulus en ajoutant de nouveau les anions voulus à la solution.

### REVENDEICATIONS

1. Procédé de production d'une solution d'acide aminé basique caractérisé en ce qu'il comprend l'exposition d'une solution d'un sel d'acide aminé basique à une électrodialyse au moyen d'un électrodialyseur (1) équipé de membranes échangeuses de cations (K1-K12) et de membranes échangeuses d'anions (A1-A10) en combinaison, une solution aqueuse alcaline étant ajoutée à la solution de sel d'acide aminé basique pendant l'électrodialyse, de sorte que non seulement il se produit un dessalement mais aussi les contre-anions de l'acide aminé basique sont retirés dans une mesure telle que lesdits contre-anions demeurent en une quantité de 40 mol % ou moins par rapport à l'acide aminé basique.

2. Procédé de production d'une solution d'acide aminé basique caractérisé en ce qu'il comprend l'exposition d'une solution d'un sel d'acide aminé basique à une électrodialyse au moyen d'un électrodialyseur équipé de membranes échangeuses d'anions seulement, une solution aqueuse alcaline étant ajoutée à la solution de sel d'acide aminé basique pour ajuster le pH de la solution à 7-10 pendant l'électrodialyse, de sorte que les contre-anions sont retirés.

**Fig. 1**

